

LIBTAYO

▼ M R EF

Sanofi AB

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 350 mg
(klar till lätt opalskimrande, färglös till ljusgul)

Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar

Aktiv substans:

Cemiplimab

ATC-kod:

L01XC33

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 17 april 2020.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

LIBTAYO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandlingen ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av att behandla cancer.

Dosering

Rekommenderad dos

Den rekommenderade dosen för LIBTAYO är 350 mg var tredje vecka, givet som en intravenös infusion över 30 minuter.

Behandlingen kan fortgå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet ses.

Dosjusteringar

Inga dosminskningar rekommenderas. Doseringen kan behöva skjutas upp eller avbrytas beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet. Rekommenderade justeringar för att hantera biverkningar ges i tabell 1.

Detaljerade riktlinjer för hantering av immunrelaterade biverkningar ges i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar			
Biverkning	Svårighetsgrad^a	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
Pneumonit	Grad 2	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om pneumoniten förbättras och stannar på Grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	Grad 3 eller 4 eller återkommande Grad 2	Sätt ut permanent	Startdos på 2 till 4 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Kolit	Grad 2 eller 3	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om kolit eller diarré förbättras och stannar på Grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤ 10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	Grad 4 eller återkommande Grad 3	Sätt ut permanent	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Hepatit	Grad 2 med ASAT eller ALAT >3 och $\leq 5 \times \text{ULN}$ eller totalt bilirubin $>1,5$ och $\leq 3 \times \text{ULN}$	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
ALAT: alaninaminotransferas, ASAT: aspartataminotransferas, ULN: övre normalgränsvärde			
^a . Toxicitet ska graderas enligt gällande version av "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI CTCAE).			
^b . Observerad med LIBTAYO eller med andra anti-PD-1/PD-L1 monoklonala antikroppar			

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar			
Biverkning	Svårighetsgrad ^a	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
		Återinsätt LIBTAYO om hepatiten förbättras och stannar på Grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande eller när ASAT och ALAT når baslinjen efter fullbordad nedtrappning av kortikosteroiden.	
	Grad ≥3 med ASAT eller ALAT >5×ULN eller totalt bilirubin >3×ULN	Sätt ut permanent	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Hypotyreos	Grad 3 eller 4	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja lämplig tyreoidhormonbehandling
		Återinsätt LIBTAYO när hypotyreosen återgår till Grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt	
Hypertyreos	Grad 3 eller 4	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja symtomatisk behandling
		Återinsätt LIBTAYO när hypertyreosen återgår till Grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt	
Hypofysit	Grad 2 till 4	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning och lämplig hormonbehandling
		Återinsätt LIBTAYO om hypofysiten förbättras och stannar på Grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande eller är kliniskt stabil i övrigt	
Binjurebarksvikt	Grad 2 till 4	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om binjurebarksvikten förbättras och stannar på Grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande eller är kliniskt stabil i övrigt	
Diabetes mellitus typ I	Grad 3 eller 4 (hyperglykemi)	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja lämplig diabetes-behandling

ALAT: alaninaminotransferas, ASAT: aspartataminotransferas, ULN: övre normalgränsvärde

^a. Toxicitet ska graderas enligt gällande version av "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI CTCAE).

^b. Observerad med LIBTAYO eller med andra anti-PD-1/PD-L1 monoklonala antikroppar

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar			
Biverkning	Svårighetsgrad ^a	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
		Återinsätt LIBTAYO när diabetes mellitus återgår till Grad 0 eller 1 eller är kliniskt stabil i övrigt	
Hudbiverkningar	Grad 2 som varar längre än 1 vecka, Grad 3 eller misstänkt Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om hudbiverkningarna förbättras och stannar på Grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	Grad 4 eller bekräftad Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys	Sätt ut permanent	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Immunrelaterade hudreaktioner eller andra immunrelaterade biverkningar hos patienter som tidigare behandlats med idelalisib	Grad 2	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja symtomatisk behandling omedelbart, inklusive 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om hudreaktionerna eller andra immunrelaterade biverkningar förbättras och stannar på Grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	Grad 3 eller 4 (frånsett endokrinopati) eller återkommande Grad 2	Sätt ut permanent	Påbörja symtomatisk behandling omedelbart, inklusive 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Nefrit	Grad 2	Gör uppehåll med LIBTAYO	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
		Återinsätt LIBTAYO om nefriten förbättras och stannar på Grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
ALAT: alaninaminotransferas, ASAT: aspartataminotransferas, ULN: övre normalgränsvärde			
^a . Toxicitet ska graderas enligt gällande version av "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI CTCAE).			
^b . Observerad med LIBTAYO eller med andra anti-PD-1/PD-L1 monoklonala antikroppar			

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar			
Biverkning	Svårighetsgrad^a	Dosjustering	Ytterligare åtgärder
Övriga immunrelaterade biverkningar (inklusive men inte begränsat till meningit, paraneoplastisk encefalomyelit, artrit, Guillain-Barre-syndrom, encefalit, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati, inflammation i centrala nervsystemet, autoimmun myokardit och immuntrombocytopenisk purpura, myalgi, Sjögrens syndrom, vaskulit, myasthenia gravis) ^b	Kliniska symtom av grad 3 på immunrelaterad biverkning som inte anges ovan	Gör uppehåll med LIBTAYO	Påbörja symtomatisk behandling
		Återinsätt LIBTAYO om övriga immunrelaterade biverkningar förbättras och stannar på Grad 0 till 1 efter kortikosteroid-nedtrappning till ≤10 mg/dag prednison eller motsvarande	
	<ul style="list-style-type: none"> • Biverkning av grad 4 (frånsett endokrinopatier) • Återkommande svår immunförsvarsrelaterad biverkning av Grad 3 • Bestående immunförsvarsrelaterad biverkning av Grad 2 eller 3, som varar 12 veckor eller längre (frånsett endokrinopatier) • Oförmåga att minska kortikosteroiddosen av prednison eller motsvarande, till 10 mg eller mindre per dag inom 12 veckor 	Sätt ut permanent	Startdos på 1 till 2 mg/kg/dag prednison eller motsvarande, därefter nedtrappning
Infusionsrelaterade reaktioner	Grad 1 eller 2	Avbryt eller minska hastigheten på infusionen	Påbörja symtomatisk behandling
	Grad 3 eller 4	Sätt ut permanent	
ALAT: alaninaminotransferas, ASAT: aspartataminotransferas, ULN: övre normalgränsvärde			
^a . Toxicitet ska graderas enligt gällande version av "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events" (NCI CTCAE).			
^b . Observerad med LIBTAYO eller med andra anti-PD-1/PD-L1 monoklonala antikroppar			

Patientvarningskort

Alla som förskriver LIBTAYO ska känna till utbildningsmaterialet och informera patienterna om patientvarningskortet, och förklara vad de ska göra om de får immunrelaterade symtom eller reaktioner på injektionsstället. Läkaren ska ge ett patientvarningskort till varje patient.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för LIBTAYO hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter. Cemiplimab-exponeringen är liknande för alla åldersgrupper (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns begränsat med data för användningen av LIBTAYO hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion CL_{Cr} <30 ml/min (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med mildt nedsatt leverfunktion. LIBTAYO har inte studerats i patienter med moderat och svårt nedsatt leverfunktion. Det finns otillräckligt med data från patienter med moderat eller svårt nedsatt leverfunktion för att kunna ge dosrekommendationer (se avsnitt Farmakokinetik).

Administreringsätt

LIBTAYO är avsett för intravenös användning. Det måste ges via intravenös infusion under 30 minuter genom en intravenös infart med invändigt eller utvändigt, icke-pyrogen sterilt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2–5 µm).

Andra läkemedel får inte ges samtidigt genom samma infusionsinfart.

För instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska namn och satsnummer för den givna produkten noga dokumenteras.

Immunrelaterade biverkningar

Allvarliga och dödliga immunrelaterade biverkningar har setts för cemiplimab (se avsnitt Biverkningar). Dessa immunrelaterade reaktioner kan påverka alla organsystem. De flesta immunrelaterade reaktioner uppstår till att börja med under behandlingen med cemiplimab, men de kan också uppstå efter att behandlingen avslutats.

Immunrelaterade biverkningar ska hanteras genom att dosjustera cemiplimab, hormonbehandlingar (om kliniskt motiverat) och kortikosteroider. Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska patienten utvärderas för att bekräfta om det är en immunrelaterad biverkning och för att utesluta andra orsaker, inklusive infektion. Beroende på svårighetsgraden av biverkningen ska cemiplimab-behandlingen avbrytas tillfälligt eller permanent (se avsnitt Dosering).

Immunrelaterad pneumonit

Immunrelaterad pneumonit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, inklusive dödsfall, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på pneumonit och andra orsaker än immunrelaterad pneumonit ska uteslutas. Patienter med misstänkt pneumonit ska utvärderas med röntgen efter behov baserat på klinisk utvärdering och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider. (se avsnitt Dosering).

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad diarré eller kolit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på diarré eller kolit, och hanteras genom dosjustering av cemiplimab, läkemedel mot diarré och med kortikosteroider (se avsnitt Dosering).

Immunrelaterad hepatit

Immunrelaterad hepatit, som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, inklusive dödsfall, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska övervakas avseende avvikande levervärden före och med jämna mellanrum under behandlingen efter behov, baserat på klinisk utvärdering och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt Dosering).

Immunrelaterade endokrinopatier

Immunrelaterade endokrinopatier, definierade som endokrinopatier i behov av akut behandling och utan någon tydlig alternativ sjukdomsorsak, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt Biverkningar).

Tyreoidesjukdomar (hypotyreos/hypertyreos)

Immunrelaterade tyreoidesjukdomar har observerats hos patienter som fått cemiplimab. Tyreoidesjukdomar kan uppkomma när som helst under behandlingen. Patienterna ska övervakas avseende förändringar i tyreoidesfunktion före behandlingsstart och med jämna mellanrum under behandlingen efter behov, baserat på klinisk utvärdering (se avsnitt Biverkningar). Patienterna hanteras med hormonersättningsbehandling (om kliniskt motiverat) och dosjustering av cemiplimab. Hypertyreos ska behandlas med läkemedel (se avsnitt Dosering).

Hypofysit

Immunrelaterad hypofysit har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på hypofysit och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt Dosering).

Binjurebarksvikt

Binjurebarksvikt har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på binjurebarksvikt under och efter behandling och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt Dosering).

Diabetes mellitus typ I

Immunrelaterad diabetes mellitus typ I, inklusive diabetes-ketoacidosis, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska övervakas avseende hyperglykemi och tecken och symtom på diabetes efter behov utifrån klinisk utvärdering och hanteras med orala diabetesläkemedel eller insulin och genom dosjustering av cemiplimab (se avsnitt Dosering). Cemiplimab-behandlingen ska avbrytas och diabetesläkemedel eller insulin ska ges till patienter med allvarliga eller livshotande (Grad

≥ 3) hyperglykemi. Cemiplimab ska återinsättas när metabol kontroll uppnåtts med insulin eller andra diabetesläkemedel (se avsnitt Dosering).

Immunrelaterade hudbiverkningar

Immunrelaterade hudbiverkningar, som definieras genom behov av systemisk kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, till exempel allvarliga hudbiverkningar, såsom. Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (ibland med dödlig utgång) samt andra hudbiverkningar, som utslag, erythema multiforme, pemfigoid, har rapporterats i samband med cemiplimab-behandling (se avsnitt Biverkningar).

Patienterna ska övervakas avseende misstänkta allvarliga hudreaktioner och andra orsaker ska uteslutas. Patienterna hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt Dosering).

Fall av SJS, dödlig TEN och stomatit har inträffat efter en dos cemiplimab till patienter som tidigare exponerats för idelalisib, och som ingick i en klinisk prövning där cemiplimab utvärderades för non-Hodgkins lymfom och som nyligen exponerats för sulfainnehållande antibiotika (se avsnitt Biverkningar). Patienterna hanteras med dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider enligt ovan (se avsnitt Dosering).

Immunrelaterad nefrit

Immunrelaterad nefrit som definieras genom behov av kortikosteroid-behandling utan tydlig alternativ sjukdomsorsak, har observerats hos patienter som fått cemiplimab (se avsnitt Biverkningar). Patienterna hanteras med dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt Dosering).

Andra immunrelaterade biverkningar

Andra dödliga och livshotande immunrelaterade biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med cemiplimab, inklusive paraneoplastisk encefalomyelit och meningit (se avsnitt Biverkningar för övriga immunrelaterade biverkningar).

Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på immunrelaterade reaktioner och hanteras med dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider (se avsnitt Dosering).

Infusionsrelaterade reaktioner

Cemiplimab kan orsaka svåra eller livshotande infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och hanteras genom dosjustering av cemiplimab och med kortikosteroider. Cemiplimab ska avbrytas eller infusionshastigheten sänkas om lindriga eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner uppstår. Vid allvarliga (Grad 3) eller livshotande (Grad 4) infusionsrelaterade reaktioner ska infusionen avbrytas och cemiplimab-behandlingen avslutas permanent (se avsnitt Dosering).

Patientgrupper som inte studerats i kliniska prövningar

Patienter som hade aktiva infektioner eller som fick immunsuppressiva medel var inte inkluderade i huvudstudien. För en fullständig förteckning över patienter uteslutna från kliniska prövningar, se avsnitt Farmakodynamik.

I frånvaro av data ska cemiplimab användas med försiktighet hos dessa patientgrupper, efter noga övervägande av nytta-risk-balansen för patienten.

Interaktioner

Inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med cemiplimab.

Användningen av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva medel före behandlingsstart ska undvikas, förutom fysiologiska doser med systemisk kortikosteroid (≤ 10 mg prednison/dag eller motsvarande), på grund av risken för farmakodynamiska interaktioner med cemiplimab. Systemiska kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel kan dock användas efter att cemiplimab-behandlingen påbörjats för att behandla immunrelaterade biverkningar (se avsnitt Dosering).

Graviditet

Kategori D.

Reproduktionsstudier i djur har inte utförts med cemiplimab. Det finns inga tillgängliga data avseende användning av cemiplimab hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat att hämning av PD-1 /PD-L1 kan leda till ökad risk för immunmedierad avstötning av fostret och orsaka fosterdöd (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Humant IgG4 kan passera placentabariären och cemiplimab är en IgG4. Därmed kan cemiplimab potentiellt överföras från mor till foster. Cemiplimab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder ett effektivt preventivmedel, om inte de kliniska fördelarna anses överväga potentiella risker.

Amning

Grupp IVa.

Det är inte känt om cemiplimab utsöndras i bröstmjolk. Antikroppar (inklusive IgG4) utsöndras i bröstmjolk så en risk för ammade nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Om en ammande kvinna beslutar sig för att behandlas med cemiplimab, ska hon instrueras i att inte amma under behandlingen med cemiplimab eller under minst 4 månader efter avslutad behandling.

Fertilitet

Fertila kvinnor ska använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med cemiplimab och under minst 4 månader efter avslutad behandling.

Det finns inga kliniska data avseende cemiplimabs eventuella effekter på fertilitet. Inga effekter på fertilitet hos könsmogna cynomolgusapor observerades i honors och hanars reproduktionsorgan i en 3-månaders fertilitetsstudie med upprepad dosering.

Trafik

Cemiplimab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats i samband med cemiplimab-behandling (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Immunrelaterade biverkningar kan uppstå med cemiplimab. De flesta av dessa, även allvarliga reaktioner, avtog efter insättning av lämplig läkemedelsbehandling eller utsättning av cemiplimab (se "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan).

Cemiplimabs säkerhet har utvärderats i 591 patienter med avancerade solida tumörer, inklusive 219 patienter med avancerad kutan skivepitelcancer i två kliniska studier (R2810-ONC-1423 och R2810-ONC-1540). Immunrelaterade biverkningar sågs hos 20,1 % av cemiplimab-patienterna i kliniska prövningar, inklusive Grad 5 (0,7 %), Grad 4 (1,2 %) och Grad 3 (6,1 %). Immunrelaterade biverkningar

ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 4,4 % av patienterna. De vanligaste immunrelaterade biverkningarna var hypotyreos (7,1 %), pneumonit (3,7 %), immunrelaterade hudbiverkningar (2,0 %), hypertyreos (1,9 %) och hepatit (1,9 %) (se "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan, "Varningar och försiktighet" i avsnitt Varningar och försiktighet och rekommenderade dosjusteringar i avsnitt Dosering). Allvarliga biverkningar sågs hos 8,6 % av patienterna och ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 5,8 % av patienterna.

Allvarliga hudbiverkningar, till exempel Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med cemiplimab-behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar listade i tabell 2 nedan är klassade enligt frekvens och organsystemklass.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp listas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Tabell över biverkningar hos patienter som behandlas med cemiplimab			
Organklass	Grad I-5 (Frekvens)	Grad I-5 (%)	Grad 3-5 (%)
Immunsystemet			
Infusionsrelaterade reaktioner	Vanliga	4,1	0
Sjögrens syndrom	Mindre vanliga	0,5	0
Immun trombocytopen purpura	Mindre vanliga	0,2	0
Vaskulit	Mindre vanliga	0,2	0
Endokrina systemet			
Hypotyreos	Vanliga	9,6	0
Hypertyreos	Vanliga	2,7	0
Version v.4.03 av NCI CTCAE användes för att gradera toxicitet.			
a. Diabetes mellitus typ I är en samlingsterm som innefattar diabetes mellitus, diabetisk ketoacidosis och diabetes mellitus typ I.			
b. Meningit är en samlingsterm som innefattar meningit och aseptisk meningit.			
c. Perifer neuropati är ett samlingsbegrepp som inkluderar perifer neuropati samt neurit.			
d. Myokardit är en samlingsterm som innefattar autoimmun myokardit och myokardit.			
e. Diarré är en samlingsterm som innefattar diarré och kolit.			
f. Hepatit är en samlingsterm som innefattar hepatit och autoimmun hepatit.			
g. Utslag är en samlingsterm som innefattar makulopapulösa utslag, dermatit, allmänna utslag, bullösa utslag, läkemedelsutslag, erytem, pemfigoid, psoriasis, erytemutslag, makulautslag, kliande utslag och hudreaktion.			
h. Klåda är en samlingsterm som innefattar klåda och allergisk klåda.			
i. Muskuloskeletal smärta är en samlingsterm som innefattar ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta och smärta i extremiteter.			
j. Artrit är en samlingsterm som innefattar artrit och polyartrit.			
k. Utmattning är en samlingsterm som innefattar trötthet och kraftlöshet.			

Tabell 2: Tabell över biverkningar hos patienter som behandlas med cemiplimab			
Organklass	Grad I-5 (Frekvens)	Grad I-5 (%)	Grad 3-5 (%)
Diabetes mellitus typ I ^a	Mindre vanliga	0,7	0,7
Binjurebarksvikt	Mindre vanliga	0,5	0,5
Hypofysit	Mindre vanliga	0,5	0,5
Tyroidit	Mindre vanliga	0,2	0
Centrala och perifera nervsystemet			
Paraneoplastisk encefalomyelit	Mindre vanliga	0,2	0,2
Kronisk inflammatorisk demylerande polyradikuloneuropati	Mindre vanliga	0,5	0
Encefalit	Mindre vanliga	0,5	0,5
Meningit ^b	Mindre vanliga	0,5	0,5
Guillain-Barres syndrom	Mindre vanliga	0,2	0,2
CNS-inflammation	Mindre vanliga	0,2	0
Perifer neuropati ^c	Mindre vanliga	0,5	0
Myasthenia gravis	Mindre vanliga	0,2	0
Ögon			
Keratit	Mindre vanliga	0,5	0
Hjärtat			
Myokardit ^d	Mindre vanliga	0,5	0,5
Perikardit	Mindre vanliga	0,5	0,5
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Pneumonit	Vanliga	5,9	2,3
Magtarmkanalen			
	Mycket vanliga	13,2	0,5
Version v.4.03 av NCI CTCAE användes för att gradera toxicitet.			
^a Diabetes mellitus typ I är en samlingsterm som innefattar diabetes mellitus, diabetisk ketoacidosis och diabetes mellitus typ I.			
^b Meningit är en samlingsterm som innefattar meningit och aseptisk meningit.			
^c Perifer neuropati är ett samlingsbegrepp som inkluderar perifer neuropati samt neurit.			
^d Myokardit är en samlingsterm som innefattar autoimmun myokardit och myokardit.			
^e Diarré är en samlingsterm som innefattar diarré och kolit.			
^f Hepatit är en samlingsterm som innefattar hepatit och autoimmun hepatit.			
^g Utslag är en samlingsterm som innefattar makulopapulösa utslag, dermatit, allmänna utslag, bullösa utslag, läkemedelsutslag, erytem, pemfigoid, psoriasis, erytemutslag, makulautslag, kliande utslag och hudreaktion.			
^h Klåda är en samlingsterm som innefattar klåda och allergisk klåda.			
ⁱ Muskuloskeletal smärta är en samlingsterm som innefattar ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta och smärta i extremiteter.			
^j Artrit är en samlingsterm som innefattar artrit och polyartrit.			
^k Utmattnings är en samlingsterm som innefattar trötthet och kraftlöshet.			

Tabell 2: Tabell över biverkningar hos patienter som behandlas med cemiplimab			
Organklass	Grad I-5 (Frekvens)	Grad I-5 (%)	Grad 3-5 (%)
Diarré ^e			
Stomatit	Vanliga	2,4	0
Lever och gallvägar			
Hepatit ^f	Vanliga	1,4	1,4
Hud och subkutan vävnad			
Utslag ^g	Mycket vanliga	23,3	1,4
Klåda ^h	Mycket vanliga	12,3	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Artralgi	Vanliga	5,0	0
Muskuloskeletal smärta ⁱ	Vanliga	4,1	0,5
Artrit ^j	Vanliga	1,4	0,5
Muskelsvaghet	Mindre vanliga	0,9	0
Njurar och urinvägar			
Nefrit	Mindre vanliga	0,5	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Utmattnings ^k	Mycket vanliga	21,5	0,9
Undersökningar			
Förhöjt ALAT	Vanliga	5,5	0,5
Förhöjt ASAT	Vanliga	5,0	0,9
Förhöjt alkaliskt fosfat i blod	Vanliga	2,7	0
Förhöjt blod-kreatinin	Vanliga	1,8	0
Version v.4.03 av NCI CTCAE användes för att gradera toxicitet.			
a. Diabetes mellitus typ I är en samlingsterm som innefattar diabetes mellitus, diabetisk ketoacidosis och diabetes mellitus typ I.			
b. Meningit är en samlingsterm som innefattar meningit och aseptisk meningit.			
c. Perifer neuropati är ett samlingsbegrepp som inkluderar perifer neuropati samt neurit.			
d. Myokardit är en samlingsterm som innefattar autoimmun myokardit och myokardit.			
e. Diarré är en samlingsterm som innefattar diarré och kolit.			
f. Hepatit är en samlingsterm som innefattar hepatit och autoimmun hepatit.			
g. Utslag är en samlingsterm som innefattar makulopapulösa utslag, dermatit, allmänna utslag, bullösa utslag, läkemedelsutslag, erytem, pemfigoid, psoriasis, erytemutslag, makulautslag, kliande utslag och hudreaktion.			
h. Klåda är en samlingsterm som innefattar klåda och allergisk klåda.			
i. Muskuloskeletal smärta är en samlingsterm som innefattar ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, myalgi, nacksmärta och smärta i extremiteter.			
j. Artrit är en samlingsterm som innefattar artrit och polyartrit.			
k. Utmattnings är en samlingsterm som innefattar trötthet och kraftlöshet.			

Beskrivning av utvalda biverkningar

De utvalda biverkningarna som beskrivs nedan baseras på säkerhetsdata från cemiplimab i 591 patienter i okontrollerade kliniska studier.

Immunrelaterade biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Immunrelaterad pneumonit

Immunrelaterad pneumonit inträffade hos 22 (3,7 %) av 591 patienter som fick cemiplimab varav 2 (0,3 %) med Grad 5, 2 (0,3 %) med Grad 4, och 6 (1,0 %) patienter med Grad 3-pneumonit. Immunrelaterad pneumonit ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 11 (1,9 %) av 591 patienter. Bland de 22 patienterna med immunrelaterad pneumonit var mediantiden till insjuknande 3,8 månader (intervall: 7 dagar till 18 månader) och mediandurationen för pneumoniten var 21,5 dagar (intervall: 5 dagar till 6,5 månader). Arton patienter (3,0 %) fick högdos kortikosteroid i median i 8,5 dagar (intervall: 1 dag till 5,9 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 14 (63,6 %) av 22 patienter tillfrisknat från pneumoniten.

Immunrelaterad kolit

Immunrelaterad diarré eller kolit inträffade hos 7 (1,2 %) av 591 av de cemiplimab-behandlade patienterna varav 2 (0,3 %) med Grad 3 immunrelaterade diarré eller kolit. Immunrelaterad diarré eller kolit ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 1 (0,2 %) av 591 patienter. Bland de 7 patienterna med immunrelaterad diarré eller kolit var mediantiden till insjuknande 3,8 månader (intervall: 15 dagar till 6,0 månader) och mediandurationen för immunrelaterad diarré eller kolit var 30 dagar (intervall: 4 dagar till 8,6 månader). Fyra patienter (0,7 %) med immunrelaterad diarré eller kolit fick högdos kortikosteroid i median i 29 dagar (intervall: 19 dagar till 2,0 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 4 (57,1 %) av 7 patienter blivit av med den immunrelaterade diarrén eller koliten.

Immunrelaterad hepatit

Immunrelaterad hepatit inträffad i 11 (1,9 %) av 591 patienter som behandlades med cemiplimab varav 1 (0,2 %) patient med immunrelaterad hepatit Grad 5, 1 (0,2 %) patient med Grad 4 och 9 (1,5 %) patienter med Grad 3. Immunrelaterad hepatit ledde till permanent utsättning av cemiplimab hos 5 (0,8 %) av 591 patienter. Bland de 11 patienterna med immunrelaterad hepatit var median-tiden till insjuknande 1,0 månad (intervall: 7 dagar till 4,2 månader) och hepatitens medianduration var 15 dagar (intervall: 8 dagar till 2,7 månader). Tio (1,7 %) av patienterna med immunrelaterad hepatit fick högdos kortikosteroider i median 10,5 dagar (intervall: 2 dagar till 1,9 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 8 (72,7 %) av 11 patienter tillfrisknat från den immunrelaterade hepatiten.

Immunrelaterade endokrinopatier

Hypotyreos förekom hos 42 (7,1 %) av 591 patienter som behandlades med cemiplimab varav 1 (0,2 %) patient med hypotyreos Grad 3. Ingen patient behövde avbryta cemiplimab-behandlingen på grund av hypotyreos. Bland de 42 patienterna med hypotyreos var mediantiden till insjuknande 4,2 månader (intervall: 15 dagar till 18,9 månader).

Hypertyreos förekom hos 11 (1,9 %) av 591 patienter som behandlades med cemiplimab varav 1 (0,2 %) patient med hypertyreos Grad 3. Ingen patient behövde avbryta cemiplimab-behandlingen på grund av hypertyreos. Bland de 11 patienterna med hypertyreos var mediantiden till insjuknande 1,9 månader (intervall: 28 dagar till 14,8 månader).

Binjurebarksvikt förekom hos 3 (0,5 %) av 591 patienter som behandlades med cemiplimab varav 1 (0,2 %) patient med binjurebarksvikt Grad 3. Ingen patient behövde permanent avbryta cemiplimab-behandlingen på grund av binjurebarksvikt. Bland de 3 patienterna med binjurebarksvikt var mediantiden till insjuknande 11,5 månader (intervall: 10,4 till 12,3 månader). En av de 3 patienterna behandlades med systemiska kortikosteroider.

Immunrelaterad hypofysit förkom hos 1 (0,2 %) av 591 patienter som behandlades med cemiplimab. Det fallet var en Grad 3-hypofysit.

Diabetes mellitus typ I utan alternativ sjukdomsorsak förekom hos 4 (0,7 %) av 591 patienter varav 3 (0,5 %) med diabetes mellitus typ I Grad 4 och 1 (0,2 %) patient med Grad 3. Diabetes mellitus typ I ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 1 (0,2 %) av 591 patienter. Bland de fyra patienterna med diabetes mellitus typ I var mediantiden till insjuknande 2,3 månader (intervall: 28 dagar till 6,2 månader).

Immunrelaterade hudbiverkningar

Immunrelaterade hudbiverkningar förekom hos 12 (2,0 %) av 591 patienter som behandlades med cemiplimab varav 6 (1,0 %) med immunrelaterade hudbiverkningar av Grad 3. 2 (0,3 %) av 591 patienter behövde permanent avbryta cemiplimab-behandlingen på grund av immunrelaterade hudbiverkningar. Bland de 12 patienterna med immunrelaterade hudbiverkningar var mediantiden till insjuknande 1,5 månad (intervall: 2 dagar till 10,9 månader) och mediandurationstiden var 4,4 månader (intervall: 14 dagar till 9,6 månader). Nio patienter (1,5 %) med immunrelaterade hudbiverkningar fick högdos kortikosteroider i median i 16 dagar (intervall: 7 dagar till 2,6 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade 6 (50 %) av 12 patienter tillfrisknat från immunrelaterade hudbiverkningarna.

Immunrelaterad nefrit

Immunrelaterad nefrit förekom hos 3 (0,5 %) av 591 patienter som behandlades med cemiplimab varav 2 (0,3 %) patienter med immunrelaterad nefrit Grad 3. Immunrelaterad nefrit ledde till permanent utsättning av cemiplimab för 1 (0,2 %) av 591 patienter. Bland de 3 patienterna med immunrelaterad nefrit var mediantiden till insjuknande 1,8 månader (intervall: 29 dagar till 4,1 månader) och mediandurationen var 18 dagar (intervall: 9 till 29 dagar). Två (0,3 %) patienter med immunrelaterad nefrit fick högdos kortikosteroider i median i 1,5 månader (intervall: 16 dagar till 2,6 månader). Vid tiden för avslutad insamling av data hade alla patienter tillfrisknat från den immunrelaterade nefriten.

Andra immunrelaterade biverkningar

Följande kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar förekom hos färre än 1 % av 591 patienter som behandlades med cemiplimab. Biverkningarna var av Grad 3 eller lägre, om inget annat anges:

Centrala och perifera nervsystemet: meningit^a (Grad 4), paraneoplastisk encefalomyelit (Grad 5), Guillain-Barres syndrom, CNS-inflammation, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyradikuloneuropati, encefalit^b, myastenia gravis, perifer neuropati.

Hjärtat: myokardit^c, perikardit

Immunsystemet: immun trombocytopen purpura

Blodkärl: vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv: myalgi, artrit^d, Sjögrens syndrom

Ögon: keratit

Magtarmkanalen: stomatit

^a inklusive meningit och aseptisk meningit

^b inklusive encefalit och icke-infektiös encefalit

^c inklusive autoimmun myokardit och myokardit

^d inklusive artrit och polyartrit

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner förekom hos 54 (9,1 %) av 591 patienter som behandlades med cemiplimab varav 1 (0,2 %) patient med infusionsrelaterade reaktioner av Grad 3. Infusionsrelaterade reaktioner ledde

till permanent utsättning av cemiplimab för 2 (0,3 %) av patienterna. De vanligaste infusionsrelaterade reaktionerna var illamående, feber, kräkningar, buksmärtor, frossa och rodnad. Alla patienter återhämtade sig från de infusionsrelaterade reaktionerna.

Immunogenicitet

Som med alla läkemedelsproteiner finns en risk att utveckla immunogenicitet mot cemiplimab. Fem av 398 patienter (1,3 %) som behandlats med cemiplimab utvecklade antikroppar i samband med behandlingen, varav 1 av 398 patienter (0,3 %) hade ett bestående immunsvar. Inga neutraliserande antikroppar observerades. Inga tecken sågs på förändrad farmakokinetisk- eller säkerhetsprofil med utveckling av anti-cemiplimab-antikroppar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

I händelse av överdosering måste patienterna övervakas noga avseende tecken eller symtom på biverkningar, och lämpliga åtgärder ska vidtas för symtomatisk behandling.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Cemiplimab är en helt human, immunoglobulin G4 (IgG4), monoklonal antikropp, som binder till programmerad celledöd-1 receptorn (PD-1) och hämmar dess interaktion med liganderna PD-L1- och PD-L2. Påverkan av PD-1 på liganderna PD-L1 och PD-L2, vilka uttrycks av antigenpresenterande celler och som även kan uttryckas av tumörceller och/eller andra celler i tumörens mikromiljö, resulterar i hämning av T-cellers funktion, inklusive proliferation, cytokinutsöndring och cytotoxisk aktivitet. Cemiplimab förstärker T-cellresponsen, inklusive anti-tumörresponsen, genom att blockera bindningen av PD-1 till liganderna PD-L1 och PD-L2.

Klinisk effekt och säkerhet

Cemiplimabs effekt och säkerhet hos patienter med metastaserad (i lymfkörtlar eller andra organ) kutan skivepitelcancer eller lokalt avancerad skivepitelcancer som inte var föremål för kurativkirurgi eller kurativ strålning, studerades i kliniska studien R2810-ONC-1540 (studie 1540). Studie 1540 var en fas 2, öppen multicenterstudie som rekryterat 193 patienter med metastaserad kutan skivepitelcancer eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer med en sammanslagen mediantid till uppföljning på totalt 9,4 månader. Medianuppföljningstiden var 16,5 månader för gruppen med metastaserad kutan skivepitelcancer och dosering 3mg/kg varannan vecka, 9,3 månader för gruppen med lokalt avancerad skivepitelcancer med dosering 3 mg/kg varannan vecka och 8,1 månader för gruppen med metastaserad kutan skivepitelcancer med dosering 350 mg var tredje vecka.

Patienter med något av följande symtom/sjukdomar var uteslutna: autoimmun sjukdom som krävt systemisk behandling med immunsuppressiva medel de senaste 5 åren, genomgången organtransplantation, pneumonit de senaste 5 åren, tidigare behandling mot PD-1/PD-L1 eller annan immunsuppressiv behandling, aktiv behandling av infektion inklusive känd infektion med humant

immunbristvirus (HIV) eller aktiv infektion med hepatit B eller hepatit C virus, kronisk lymfatisk leukemi, hjärnmetastaser eller ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-värde ≥ 2 .

I studie 1540 fick patienterna cemiplimab tills en sjukdomsprogression sågs, oacceptabel toxicitet uppstod eller tills planerad behandling slutförts [3 mg/kg varannan vecka i 96 veckor eller 350 mg var tredje vecka i 54 veckor]. Om patienterna med lokalt avancerad sjukdom uppvisade tillräcklig behandlingsrespons tilläts kurativ kirurgi. Tumörresponsutvärderingar utfördes var 8:e eller 9:e vecka (för patienter som fick 3 mg/kg varannan vecka respektive 350 mg var tredje vecka). Primärt effektmått i studie 1540 var bekräftad objektiv responsfrekvens (objective response rate; ORR) som utvärderades av oberoende centrala granskare (OCG). För patienter med metastaserad kutan skivepitelcancer utan externt synliga lesioner bestämdes ORR med RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). För patienter med externt synliga lesioner (lokalt avancerad samt metastaserad kutan skivepitelcancer), bestämdes ORR med ett samlingseffektmått som integrerade oberoende central granskning (OCG) av radiologiska data (RECIST 1.1) och digitalt medicinskt fotografi (WHO-kriterier). Sekundära effektmått var responsduration enligt OCG och enligt prövarens utvärdering (PU), progressionsfri överlevnad (progression free survival; PFS) enligt PCG och enligt PU, total överlevnad (overall survival; OS), komplett responsfrekvens (complete response rate; CRR) enligt OCG och förändrad poäng för patientrapporterat utfall enligt EORTC:s (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) livskvalitetsformulär (EORTC QLQ-C30).

Resultaten från 193 patienter i studie 1540 presenteras. Av dessa 193 patienter hade 115 metastaserad kutan skivepitelcancer och 78 hade lokalt avancerad skivepitelcancer. Medelåldern var 72 år (intervall: 38–96). 78 (40,4 %) patienter var 75 år eller äldre, 66 patienter (34,2 %) var 65–74 år och 49 patienter (25,4 %) var yngre än 65 år. Total 161 (83,4 %) av patienterna var män och 187 (96,9 %) var kaukasier, ECOG-värdet var 0 (44,6 %) eller 1 (55,4 %). 33,7 % av patienterna hade tidigare fått minst en systemisk anticancerbehandling, 90,2 % hade tidigare genomgått en cancerrelaterad operation och 67,9 % av patienterna hade tidigare fått strålbehandling. Bland patienterna med metastaserad kutan skivepitelcancer hade 76,5 % haft metastaser i distala organ och 22,6 % hade bara haft metastaser i lymfkörtlar.

Effektresultat för studie 1540 presenteras i tabell 3.

Tabell 3: Effektergebnis - studie 1540 - metastaserad kutan skivepitelcancer (CSCC) för doseringsgrupp samt lokalt avancerad skivepitelcancer (CSCC)

	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg var annan vecka (Grupp 1) (N = 59)	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg var annan vecka (Grupp 2) (N = 78)	mCSCC cemiplimab: 350 mg var t redje vecka (Grupp 3) (N = 56)
	ICR	ICR	ICR
Bekräftad objektiv responsfrekv ens (ORR) ^a			
ORR	49,2 %	43,6 %	39,3 %
95% CI för ORR	(35,9; 62,5)	(32,4; 55,3)	(26,5; 53,2)
Komplett respons (CR) ^b	16,9 %	12,8 %	3,6 %
Partiell respons (PR)	32,2 %	30,8 %	35,7 %
Stabil sjukdom (Stable disease; SD)	15,3 %	35,9 %	14,3 %
Progressiv sjukdom (Progressive disease; PD)	16,9 %	11,5 %	26,8 %

Senaste datum för insamling av data var 20 september 2018 för patienterna i Grupp1 och 3, och 10 oktober 2018 för patienterna i Grupp 2, CI: konfidensintervall, OCG: Oberoende central granskning; NR: Not Reached (Inte uppnått) +: Pågående vid sista utredningen.

^a I Grupp 1, 2, och 3, var mediandurationen för uppföljning 16,5, 9,3 respektive 8,1 månader.

^b Inkluderade bara patienter med fullständig läkning av tidigare kutana problem; patienterna med lokalt avancerad skivepitelcancer i studie 1540 krävde biopsi för att bekräfta komplett respons.

^c Baserat på Kaplan Meier estimat

^d Total överlevnad behöver inte central granskning.

Tabell 3: Effekresultat - studie 1540 - metastaserad kutan skivepitelcancer (CSCC) för doseringsgrupp samt lokalt avancerad skivepitelcancer (CSCC)

	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg var annan vecka (Grupp 1) (N = 59)	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg var annan vecka (Grupp 2) (N = 78)	mCSCC cemiplimab: 350 mg var t redje vecka (Grupp 3) (N = 56)
Responsduration (DOR)^a			
Median (intervall) (månader)	NR (2,8-21,6+)	NR (1,9 - 24,2+)	NR (2,1-11,1+)
Patienter med DOR ≥ 6 månader, %	93,1 %	67,6 %	63,6 %
Tid till respons			
Median (månader) intervall (min:max)	1,9 (1,7: 9,1)	1,9 (1,8: 8,8)	2,1 (2,0: 8,3)
Progressions fri överlevnad (PFS)^{a, c}			
6 månader	66,0 % (52,0; 76,8)	71,5 % (58,9; 80,9)	59,3 % (45,0; 71,0)
12 månader	53,1 %	58,1 %	44,6 %

Senaste datum för insamling av data var 20 september 2018 för patienterna i Grupp1 och 3, och 10 oktober 2018 för patienterna i Grupp 2, CI: konfidensintervall, OCG: Oberoende central granskning; NR: Not Reached (Inte uppnått) +: Pågående vid sista utredningen.

^a I Grupp 1, 2, och 3, var mediandurationen för uppföljning 16,5, 9,3 respektive 8,1 månader.

^b Inkluderade bara patienter med fullständig läkning av tidigare kutana problem; patienterna med lokalt avancerad skivepitelcancer i studie 1540 krävde biopsi för att bekräfta komplett respons.

^c Baserat på Kaplan Meier estimat

^d Total överlevnad behöver inte central granskning.

Tabell 3: Effektergebnat - studie 1540 - metastaserad kutan skivepitelcancer (CSCC) f3r doseringsgrupp samt lokalt avancerad skivepitelcancer (CSCC)			
	mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg var annan vecka (Grupp 1) (N = 59)	laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg var annan vecka (Grupp 2) (N = 78)	mCSCC cemiplimab: 350 mg var t redje vecka (Grupp 3) (N = 56)
	(39,1; 65,2)	(43,7; 70,0)	(26,5; 61,3)
Total 3verlevnad (OS)^{a, c, d.}			
12 m3nader	81,3 % (68,7; 89,2)	93,2 % (84,4; 97,1)	76,1 % (56,9; 87,6)
Senaste datum f3r insamling av data var 20 september 2018 f3r patienterna i Grupp1 och 3, och 10 oktober 2018 f3r patienterna i Grupp 2, CI: konfidensintervall, OCG: Oberoende central granskning; NR: Not Reached (Inte uppn3tt) +: P3g3ende vid sista utredningen.			
^{a.} I Grupp 1, 2, och 3, var medianturationen f3r uppf3ljning 16,5, 9,3 respektive 8,1 m3nader.			
^{b.} Inkluderade bara patienter med fullst3ndig l3kning av tidigare kutana problem; patienterna med lokalt avancerad skivepitelcancer i studie 1540 kr3vde biopsi f3r att bekr3fta komplett respons.			
^{c.} Baserat p3 Kaplan Meier estimat			
^{d.} Total 3verlevnad beh3ver inte central granskning.			

Effekt och PD-L1 status

Klinisk aktivitet observerades oberoende av tum3rens PD-L1-expressionsstatus. F3rh3llandet mellan PD-L1-status och effektivitet analyserades post-hoc hos patienter med tillg3ngliga v3vnadsprover. Sammantaget i studierna 1423 och 1540 var resultat fr3n IHC f3r- PD-L1 tillg3ngligt f3r 75 avancerade CSCC-patienter. Bland 22 avancerade CSCC-patienter med PD-L1 <1% var ORR per oberoende central granskning 40,9 % (9/22). Bland 53 avancerade CSCC-patienter med PD-L1 ≥1% var ORR 54,7 % (29/53). Bland 21 patienter med mCSCC var ORR 60 % (3/5) hos patienter med PD-L1 <1 % och 56,3 % (9/16) bland patienter med PD-L1 ≥1 %. Av 54 patienter med laCSCC var ORR 35,3% (6/17) hos patienter med PD-L1 <1% och 54,1 % (20/37) bland patienter med PD-L1 ≥1 %.

3ldre

Av de 219 patienterna med mCSCC och laCSCC behandlade med cemiplimab var 25,1 % (55/219) yngre 3n 65 3r, 34,2 % (75/219) var 65 till yngre 3n 75 3r och 40,6 % (89/219) var 75 3r eller 3ldre. Inga 3vergripande skillnader i s3kerhet eller effektivitet observerades mellan den 3ldre gruppen av patienter och den yngre patientgruppen.

Hos de 193 patienterna i effektanalysen var den objektiva responsfrekvensen av ICR (95 % CI) 40,8 % (27,0 %, 55,8 %) hos patienter under 65 år, 48,5 % (36,0%, 61,1%) hos patienterna 65 till yngre än 75 år och 42,3 % (31,2 %, 54,0 %) hos patienter 75 år eller äldre.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för cemiplimab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av alla sjukdomar som ingår i kategorin maligna neoplasmer, förutom de i hematopoetisk och lymfoid vävnad (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har fått ett "villkorat godkännande" för försäljning. Det innebär att det förväntas komma in mer uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska ny information som kan komma att bli tillgänglig om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Farmakokinetik

Plasmakoncentrationsdata samlades in från 548 patienter med varierande solida tumörer som fått cemiplimab, varav 178 hade kutan skivepitelcancer. För doseringsregimer på 1 mg/kg till 10 mg/kg varannan vecka och 350 mg var tredje vecka var cemiplimabs farmakokinetik linjär och dosproportionell, vilket tyder på mättnad av den målmedierade reaktionen i doseringsintervallet. Liknande exponering för cemiplimab uppnås med doseringen 350 mg var tredje vecka och 3 mg/kg varannan vecka. Med 350 mg var tredje vecka var medianen för C_{max} 168 mg/l och för C_{min} 61 mg/l vid steady-state. Steady-state uppnåddes efter cirka 4 månaders behandling.

Absorption

Cemiplimab administreras intravenös och har därmed fullständig biotillgänglighet.

Distribution

Cemiplimab distribueras huvudsakligen i blodomloppet med en distributionsvolym vid steady-state (V_{ss}) på 5,2 l.

Metabolism

Särskilda metabolismstudier har inte genomförts eftersom cemiplimab är ett protein. Cemiplimab förväntas brytas ner till små peptider och individuella aminosyror.

Eliminering

Cemiplimabs clearance är linjärt vid doser mellan 1 och 10 mg/kg givet varannan vecka. Efter första dosen är clearance ungefär 0,33 l/dag. Totalt clearance minskar med ungefär 35 % över tid, vilket ger ett clearance vid steady state (Cl_{ss}) på 0,21 l/dag. Minskningen i clearance anses inte kliniskt relevant. Halveringstid inom doseringsintervallet vid steady-state är 19,4 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

För doseringsregimer på 1 till 10 mg/kg varannan vecka var cemiplimabs farmakokinetik linjär och dosproportionell, vilket tyder på mättnad av den målmedierade reaktionen i doseringsintervallet.

Särskilda patientgrupper

En populationskinetisk analys visar att följande faktorer inte har någon kliniskt relevant effekt på cemiplimabs exponering: ålder, kön, vikt, etnicitet, cancerstadium, lätt nedsatt lever- och njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Påverkan av nedsatt njurfunktion på cemiplimabexponeringen utvärderades i en populationskinetisk analys i patienter med mildt (CLCr 60 till <89 ml/min, n=197), måttligt (CLCr 30 till <60 ml/min, n=90) eller svårt (CLCr <30 ml/min, n=4) nedsatt njurfunktion. Inga kliniskt relevanta skillnader i cemiplimab-exponering sågs för patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Cemiplimab har inte studerats hos patienter med CLCr <25 ml/min (se avsnitt Dosering).

Nedsatt leverfunktion

Påverkan av nedsatt leverfunktion på cemiplimabexponeringen utvärderades i en populationsfarmakokinetisk analys. Hos patienter med mildt nedsatt leverfunktion (n=5) (totalt bilirubin mer än 1,0-1,5 gånger övre normalvärdet och någon ASAT), kunde ingen kliniskt viktig skillnad i exponering ses jämfört med patienter med normal leverfunktion. Cemiplimab har inte studerats i patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion. Det finns otillräckligt med data från patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion för att kunna ge dosrekommendationer (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

Det har inte utförts några studier avseende cemiplimabs carcinogenicitet eller genotoxicitet. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med cemiplimab (se avsnitt Graviditet). Som rapporterats i litteraturen spelar PD-1/ PD-L1-signaleringsvägarna en roll under graviditeten genom att behålla immunologisk tolerans, och studier har visat att hämning av PD-1 receptorn resulterar i för tidig terminering av graviditeten. Ökningen av missfall och/eller resorption hos djur med begränsat PD-L1-uttryck (knock-out- eller anti-PD1/PD-L1 monoklonala antikroppar) har setts hos både möss och apor. Dessa djurslag har liknande moder-foster relationer som hos människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml koncentrat innehåller 50 mg cemiplimab.

Varje injektionsflaska innehåller 350 mg cemiplimab i 7 ml lösning.

Cemiplimab produceras med rekombinant DNA-teknik i cellkultursuspension från kinesiska hamsterovarianter (CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll

Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
Sackaros
L-prolin
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Cemiplimab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the EU EMA guideline for Environmental Risk Assessment of pharmaceuticals (Ref. I), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates and lipids are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Summary phrase: Use of amino acids/peptides/proteins has been considered to result in insignificant environmental impact.

Ref. I: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. 1 June 2006, Ref EMEA/CPMP/SWP/4447/00.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Efter öppnandet

Läkemedlet ska spädas och injiceras direkt efter öppnandet.

Efter spädning

Lösningen ska administreras direkt efter spädningen. Om den spädda lösningen inte ges direkt, kan den förvaras tillfälligt antingen:

- i rumstemperatur upp till 25° C i högst 8 timmar från tiden för spädning. Detta inkluderar den tid i rumstemperatur som går åt vid spädningen och tid för att administrera infusionen.
Eller
- i kyla, mellan 2° till 8° C i högst 24 timmar från tiden för spädning. Får ej frysas. Låt lösningen uppnå rumstemperatur innan administrering.

Förvaring

Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt Hållbarhet.

Hantering

Särskilda anvisningar för destruktions

Beredning och administrering

- Syna läkemedlet efter partiklar och missfärgningar före administrering. LIBTAYO är klar till svagt opalskimrande, färglös till ljusgul lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita partiklar
- Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller främmande partiklar utöver några få genomskinliga till vita partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp 7 ml (350 mg) från LIBTAYO-injektionsflaskan och för över det till en infusionspåse innehållande injektionsvätska med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukos. Blanda spädningen genom att försiktigt vända den upp och ner. Skaka inte lösningen. Den slutliga koncentrationen av spädninglösningen ska vara mellan 1 och 20 mg/ml.
- LIBTAYO ska administreras genom intravenös infusion under 30 minuter genom en intravenös infart innehållande ett sterilt, icke-pyrogen, invändigt eller utvändigt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2-5 µm).
- Administrera inte andra läkemedel genom samma infart.

LIBTAYO är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

pH 6,0 och en osmolalitet mellan 300 och 360 mmol/kg. Lösningen kan innehålla spår av genomskinliga till vita partiklar i en flaska för engångsbruk.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 350 mg klar till lätt opalskimrande, färglös till ljusgul
1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF